ZUR THERAPIE DES PROSTATAKARZINOMS AM KRANKENGUT DER UROLOGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK BONN 1970 – 1977

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Gudrun WORBS
aus Astfeld

BONN 1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546505_0045

ZUR THERAPIE DES PROSTATAKARZINOMS AM KRANKENGUT DER UROLOGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK BONN 1970 – 1977

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Gudrun WORBS
aus Astfeld

BONN 1979

Angefertigt mit Genehmigung der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. P. Brühl
2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. M. Siedek

Aus der Urologischen Universitätsklinik Bonn
Direktor: Prof. Dr. W. Vahlensieck

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Druck: Dissertationsdruck M. Wehle, Hauptstr. 240
5305 Witterschlick, Tel. 02221/641113

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung

B Hauptteil

1. Überblick über das Bonner Patientenkollektiv

1.1. Altersverteilung/Häufigkeit
1.2. Stadienverteilung/Metastasen
1.3. Histologie

2. Darstellung der in der Weltliteratur angegebenen Therapieformen und der in Bonn angewandten

2.1. Chirurgische Therapie
2.1.1. Radikale Prostatektomie

2.2. Strahlentherapie
2.2.1. Hochvoltbestrahlung
2.2.2. Mamillenbestrahlung

2.3. Endokrine Therapie
2.3.1. operativ
2.3.1.1. Orchiektomie
2.3.1.2. Hypophysektomie u. Adrenalektomie
2.3.2. medikamentös
2.3.2.1. Östrogene
2.3.2.2. Stilbene
2.3.2.3. Antiandrogene

2.4. Cytosstatika

C. Überlebensraten für das Krankengut

D. Diskussion
Vergleich der in Bonn angewandten Therapieformen mit der Weltliteratur

E. Literaturverzeichnis

A. Einleitung

Das Prostatakarzinom ist nach den Bronchial- und den Gastrointestinalkarzinomen die dritthäufigste Krebstodesursache, bei Männern über 75 Jahren sogar die zweithäufigste (PHILLIPS et al. 1972).

Beispielsweise sterben in den USA jährlich 18ooo Männer am Prostatakarzinom (WILSON 1975). In der Bundesrepublik ist es Todesursache bei jedem 1oo. Mann (KLING 1971).

Als wesentliche Therapiemethoden stehen die radikale Prostatektomie seit 19o5, die Hormonbehandlung seit 1941 (HUGGINS und HODGES), die Radiotherapie und die Hochvoltbestrahlung zur Verfügung.

Die radikale Operation konnte in Frühfällen (Stadienangaben wurden erst im letzten Jahrzehnt allgemein üblich) erhebliche Erfolge erzielen. Limitiert wurde die Anwendung dieser Therapieform durch drei Faktoren. Allein schon durch die mangelnde Früherkennung aufgrund nicht bestehender Vorsorgeuntersuchung ist die Indikation auf ein nur kleines Patientenkollektiv beschränkt geblieben. Hierzu kamen das hohe Alter und der schlechte Allgemeinzustand, die eine Operation nicht zuließen, sowie die Ablehnung durch den Patienten selbst. Die verbleibende große Zahl nicht operabler Fälle (90%) wurden mit Hormonen oder Orchiektomie, auch häufig in Kombination beider Methoden behandelt. Durch die Mellinger-Studie und andere Untersuchungen war die Hormontherapie stark in Frage gestellt worden, weil beträchtliche Nebenwirkungen kardiovaskulärer Art festgestellt wurden.

Die erzielten Resulatate mit Röntgenstrahlen waren unbefriedigend, daher hat die Radiotherapie erst seit Einführung der hochdosierten Hochvoltbestrahlung erneut einen Aufschwung erfahren.

B. Hauptteil

1. Überblick über das Bonner Patientenkollektiv

1.1 Altersverteilung/Häufigkeit

Vom Prostatakarzinom werden vorwiegend ältere Männer jenseits des 5o. Lebensjahres befallen. Nach POOL und THOMPSON (1956) findet sich eine Häufung von Prostatatumoren zwischen dem sechsten und achten Lebensjahrzehnt von 8o%.

In unserem Krankengut von 2o2 Patienten, die in den Jahren 197o bis 1977 an der Urologischen Universitätsklinik Bonn wegen eines Prostatakarzinoms behandelt wurden, liegt das durchschnittliche Lebensalter der Patienten bei Erkennung durch histologische Untersuchung (Ausnahme 1 Fall histologisch nicht gesichert) bei 68,5 Jahren.

Zwei unserer Patienten (1%) waren zwischen 4o und 49 Jahren, 18 Patienten (8,9%) zwischen 5o und 59 Jahren, 94 Patienten (46,5%) zwischen 6o und 69 Jahren, 75 Patienten (37,1%) zwischen 7o und 79 Jahren, 13 Patienten (6,5%) zwischen 8o und 89 Jahren (Tabelle 1).

2oo waren älter als 5o Jahre.

In einer Studie von VAHLENSIECK (1974), ebenfalls für die Bonner Klinik durchgeführt für die Jahre 195o-7o bei 16o Patienten, ergibt sich eine annähernde Übereinstimmung.

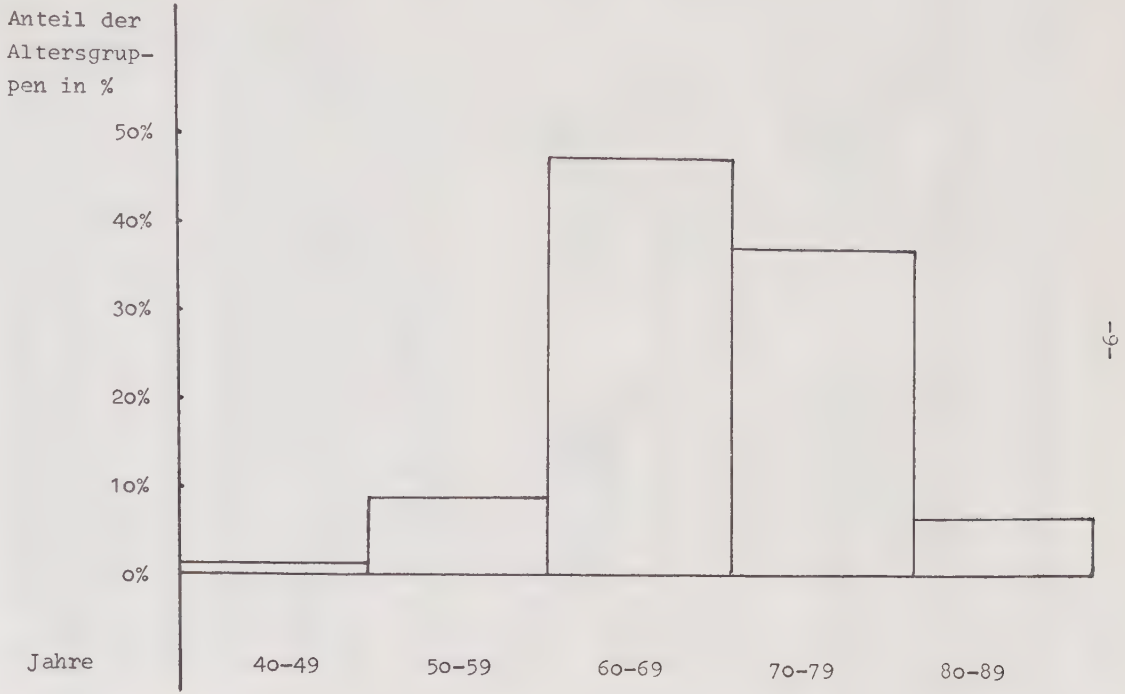
Altersverteilung im Zeitraum 195o-7o (VAHLENSIECK)

4o-5o	Jahre	2	1,3%
5o-6o	Jahre	2o	12,5%
6o-7o	Jahre	64	4o,o%
7o-8o	Jahre	62	38,8%
8o-9o	Jahre	12	7,5%

Bemerkenswert ist festzustellen, daß die Zahl der wegen Prostatakarzinom behandelten Patienten an der Bonner Urologischen Klinik erheblich zugenommen hat:

195o-7o	Zeitraum: 2o Jahre	16o Patienten
197o-77	Zeitraum: 7 Jahre	2o2 Patienten

Tabelle 1: Altersverteilung im Zeitraum 1970-77 bei 202 wegen Prostatakarzinom behandelten Patienten



1.2 Stadienverteilung / Metastasen

Für die Therapiewahl und Prognose ist die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms unerläßlich. Es existieren verschiedene Arten der Stadieneinteilung

Stadieneinteilung nach MELLINGER

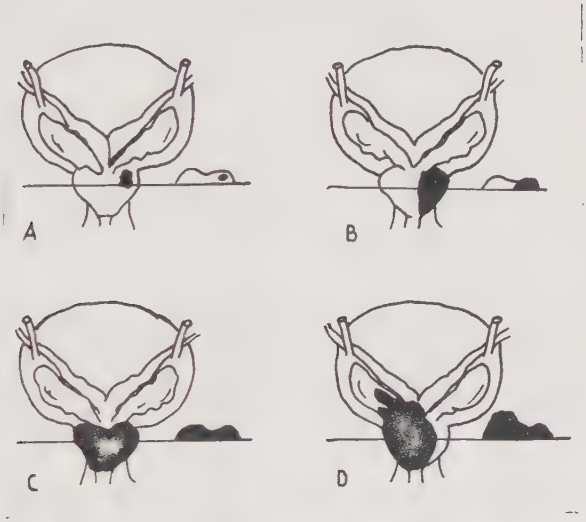
Stadium		Metastasen
I	- latentes Karzinom	0
II	- auf die Prostata begrenzter Karzinomknoten	0
III	- die Prostataumgebung infiltrierender Tumor	0
IV	- Tumor mit Metastasen	+

TNM-System nach UICC

T_o	Zufallsbefund
T_1	ein Knoten tastbar
T_2	mehrere Knoten, doch intrakapsulär
T_3	Organgrenze überschritten
T_4	Tumor fixiert oder Invasion benachbarter Strukturen
N_1	Befall eines reg. Lymphknotens
N_2	Befall mehrerer reg. Lymphknoten
N_3	fixierte regionäre Lymphknoten
N_4	Befall inguinaler, iliacaler oder paraaortaler Lymphknoten
M_{1a}	biochemischer Metastasenverdacht
M_{1b}	eine Metastase in einem Organ
M_{1c}	mehrere Metastasen in einem Organ
M_{1d}	Metastasen in verschiedenen Organen

Das TNM-System ermöglicht eine genaue Darstellung der Tumorausbreitung im Organismus.

Abbildung 1: Stadieneinteilung nach FLOCKS



A - Zum Stadium A zählt der isoliert tastbare Karzinomknoten in der Prostata.

B - Im Stadium B ist das Karzinom knötchenförmig tastbar, aber noch einwandfrei auf die Prostata beschränkt.

C - Im Stadium C hat das Prostatakarzinom die Kapsel durchbrochen und infiltriert die Umgebung.

D - Im Stadium D bestehen zusätzlich Knochenmetastasen.

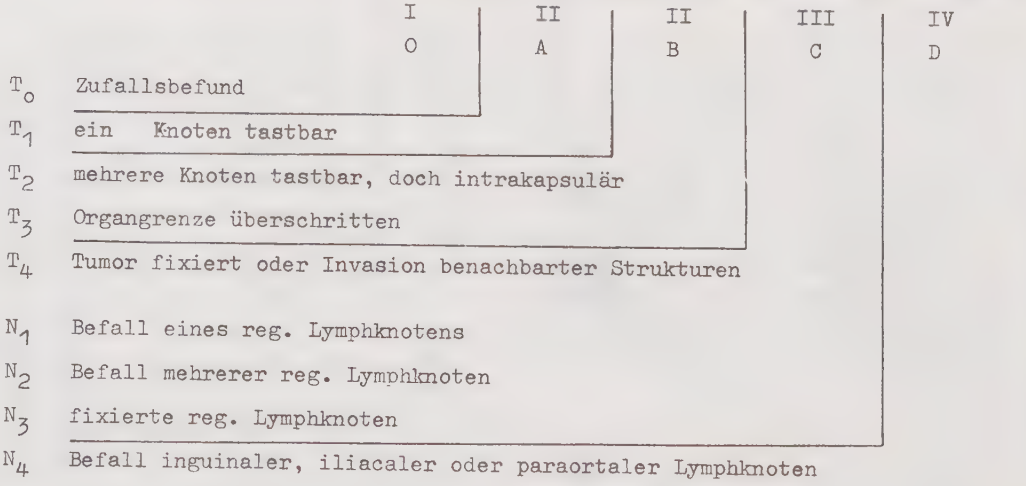
Variationen:

O - Stadium O ist das palpatorisch nicht tastbare Mikrokarzinom, ein Zufallsbefund bei Prostatektomie oder TUR.

C_1 - Die Geschwulst ist im Durchmesser kleiner als 6 cm.

C_2 - Die Geschwulst ist im Durchmesser größer als 6 cm.

Tabelle 2: Zuordnung des TNM-Systems zu den Stadieneinteilungen nach FLOCKS u. MILLINGER



Erst in neuerer Zeit wurde in Bonn das Prostatakarzinom in Stadien eingeteilt. Bei den histologisch gesicherten Tumoren ergibt sich folgene Verteilung nach FLOCKS:

Stadium	Zahl	%
A	8	4,7
B	49	28,8
C	55	32,4
D	58	34,1

In der klassischen Stadieneinteilung nach FLOCKS ist das latente Karzinom (Zufallsbefund bei der transurethralen Resektion oder Prostatektomie) nicht enthalten. Bei unserem Patientengut wurde in 4 Fällen ein latentes Karzinom zufällig entdeckt.

Bei 22 Patienten sind keine Angaben über das Stadium gemacht worden.

In 6 Fällen wurde keine eindeutige Stadienangabe gemacht:

1 mal A-B
3 mal B-C
2 mal C-D

Metastasierung

Die metastatische Ausbreitung des Prostatakarzinoms erfolgt auf dem Lymph- und Blutwege.

Von unserem Patientengut hatten 58 zu Beginn der Therapie nachgewiesene Metastasen.

In folgender Tabelle ist die Verteilung der Metastasen nach Lokalisation zu sehen.

Tabelle 3: Lokalisation der Metastasen

Brustwirbelsäule	13	Lunge	1
Lendenwirbelsäule	23	Leber	1
Halswirbelsäule	3	Lymphknoten	5
Becken	33		
Rippen	7		
Schultern	4		
Arme	1		
Femur	9		
Schädel	4		

(Mehrfachbefunde sind mehrfach berücksichtigt)

Am häufigsten ist das Becken betroffen, gefolgt von Lendenwirbel und Brustwirbel. Diese Knochenmetastasen wurden mit Hilfe von Röntgenskelettaufnahmen und in neuerer Zeit mit Knochenszintigraphie nachgewiesen. Letztere Untersuchungsmethode soll vor dem röntgenologischen Nachweis positive Ergebnisse bringen (SÖKELAND 1978).

Der Lymphknotenbefall mit nur 5 in 58 Fällen entspricht wahrscheinlich nicht der wirklichen Häufigkeit, was in der mangelnden Diagnostik mittels Lymphangiographie begründet liegen mag.

Nach SÖKELAND (1978) wird mit der Lymphangiographie die erste pelvine Lymphknotenkette nicht dargestellt. Metastasen in diesem Bereich lassen sich nur durch Lymphadenektomie nachweisen.

1.3. Histologie

Histologisch handelt es sich beim Prostatakarzinom um vorwiegend drüsenbildende und solide Formationen, meist aus eher hellen Zellen mit relativ regelmäßigen Kernen (HAMPERL).

Die histologische Differenzierung des Prostatakarzinoms erfolgt an der urologischen Klinik in Bonn nicht nach einheitlichen Kriterien. Am ehesten kann man die histologischen Befunde einer Einteilung in Anlehnung an HOBACH und DHOM (1972) zuordnen.

Oft werden mehrere Differenzierungsgrade für einen Tumor angegeben. In diesen Fällen werden sie bei der Zellart angegeben, die im histologischen Muster vorherrscht.

Einteilung in Anlehnung an HOBACH und DHOM:

1. Adenokarzinom
   a) differenziert
   b) wenig differenziert
   c) cribriform
2. anaplastisches Karzinom
3. Plattenepithel- und Übergangsepithelkarzinom

Tabelle 4 zeigt die Häufigkeit der verschiedenen histologischen Tumorarten im untersuchten Krankengut. Auffallend hoch ist der Anteil der Patienten mit differenziertem Adenokarzinom. Extrem selten kommt nach HOBACH und DHOM das Platten- und Übergangsepithelkarzinom vor, was mit den eigenen Untersuchungen übereinstimmt. Zudem handelt es sich dabei noch um ein Plattenepithelkarzinom mit drüsenbildenden Anteilen.

Tabelle 4: Die Häufigkeit der histologischen Tumorarten in unserem Krankengut

Histologie	Zahl	%
Adenokarzinom, differenziert	1o2	54
" wenig differenziert	52	27
" cribriform	9	5
anaplastisches Karzinom	25	13
Plattenepithelkarzinom bzw. Übergangsepithelkarzinom	2	1

Bei 12 von insgesamt 2o2 Patienten im Zeitraum 197o-77 wurde keine histologische Differenzierung angegeben.

2. Darstellung der in der Weltliteratur angegebenen Therapieformen und der in Bonn angewandten

2.1. Chirurgische Therapie

2.1.1. Radikale Prostatektomie

Bei der kurativen Therapieform des Prostatakarzinoms, der radikalen Prostatektomie, wird die Drüse selbst mit Kapsel und Samenblase entfernt, wobei neben vielen Operationsmethoden hauptsächlich der retropubische oder perineale Zugangsweg gewählt wird. Die unangenehmen Komplikationen wie Blasenrektumsfisteln, Inkontinenz und vor allem der Potenzverlust erklären die Zurückhaltung vieler vor dem Eingriff. Daß nur relativ wenige der Patienten mit Prostatakarzinom für diese Behandlungsmethode in Betracht kommen, ergibt sich aber auch aus der Indikationstellung. Uneingeschränkte Operabilität und guter Allgemeinzustand sowie ein Lebensalter unter 7o Jahre, dabei ein Karzinom im Stadium A, B und evtl. frühen Stadium C sind die Voraussetzungen. Nach JEWETT 1969 eignen sich nur 5-1o% aller Patienten für eine radikale Prostatektomie.

Als erster führte YOUNG 19o4 die radikale Prostatektomie durch. Die anfangs eindrucksvollen Ergebnisse der Hormontherapie in den vierziger Jahren drängten die Operation in den Hintergrund.

Kombinationsbehandlungen beider Therapieformen wurden versucht. Veröffentlichungen in den letzten Jahren beinhalten auch die Operation als Monotherapie. Dabei ergab sich für das Stadium A eine 5-Jahresüberlebensrate von 78,9-87,5%, bei Stadium B sogar von 76,3-94,9% (BOXER 1977, HUDSON und HOWLAND 1977, BELT und SCHRÖDER 1975).
Im Stadium C liegen sie bei ca. 65%.

Folgende Tabelle 5 gibt einen Überblick:

Tabelle 5: Prozentuale Überlebensraten nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit von den Stadien

Autor	Anzahl d. Pat.	Stadium	5-Jahres-überl. in%	1o-Jahres-überl. in%	15-Jahres-überl. in%
HUDSON/HOWLAND 1972	8	A	87,5	66,7	
	18	B	94,4	57,1	
	28	C	35,7		
	16	D	18,8		
DAVIS et al. 1972	26	A,B			6o
YOUNG et al. 1972	52	A,B	92	72	41
BELT/SCHRÖDER 1972	464	A,B,C	68,9	44,4	24,2
CULP/MEYER 1973	185	A,B	78	55	31
		C	63	37	16,6
	115	B,C		72	54
BELT/SCHRÖDER 1975	132	B	76,3	6o,8	
	213	C	64	35,9	
BOXER et al. 1977	212	A	78,9		
		B	86,1		
	121	A		63,6	
		B		61,6	
	2o	C	66,7	28,6	
CORREA et al. 1977	67	B	92	79	62
NICOLS et al. 1977	28	I	75	6o	
TOMILINSON et al. 1977	24	C	82		

In der Universitätsklinik in Bonn wurde die radikale Prostatektomie in den Jahren 197o-77 17 mal durchgeführt.

Die Zahl in Abhängigkeit der Stadienverteilung ist aus folgender Tabelle zu ersehen:

Tabelle 6: Radikale Prostatektomie in Abhängigkeit von den Stadien

Stadium	Anzahl	durchgeführt im Jahre
O	2	1971, 1971
A	2	1975, 1976
B	7	1973, 1974, 1974, 1974 1976, 1976, 1977
B-C	1	1976
C	2	1971, 1977
D	-	-
keine Angabe	3	1972, 1973, 1976
	17	

Die radikale Prostatektomie wurde hauptsächlich im Stadium B durchgeführt. Eine Bewertung des Therapieerfolgs anhand von Überlebenszahlen wäre prinzipiell möglich, erscheint aber nicht sinnvoll, da die radikale Prostatektomie als Monotherapie nur in 7 Fällen durchgeführt wurde. Bei den anderen Patienten wurde die Behandlung durch Hormone und Orchiektomie ergänzt. Zudem können zu 3-oder5-Jahresüberlebensraten angesichts der geringen Zahl von Patienten keine Vergleiche zu anderen Autoren angestellt werden.

In welchen Stadien die Monotherapie gewählt wurde ist aus folgender Tabelle zu ersehen.

Tabelle 7: Monotherapie in Abhängigkeit der Stadien

Stadium	Anzahl
A	2
B	4
keine Angabe	1
	7

Dieses Vorgehen ist bei den Patienten im Stadium A und B ohne weiteres erklärlich, da mit der Operation eine völlige Entfernung des Karzinoms und damit eine Heilung des Patienten erreicht werden soll.

Da die zusätzliche Behandlung äußerst vielfältig war, wird sie anhand einer Tabelle aufgeführt.

Tabelle 8: Prostatektomie und zusätzliche Behandlung

Art der Therapie	Stadium	Anzahl
Prostatektomie +		
Estracyt	B,B-C	2
" + Honvan	C,D	2
" + Honvan u. Progynon-Depot	B	1
" + Progynon-Depot	keine Angabe	1
" + nicht genau bezeichnete Hormone	C, keine Angabe	2
" + Orchiektomie u. Estracyt	B	1
" + Orchiektomie u. Cyren A u. SH 714	O	1
		1o

In zwei Fällen wurde zusätzlich eine Orchiektomie durchgeführt. Von einigen Autoren (FIEDLER et al. 1977, WILLIAMS et al. 1975) wird diese zusätzliche Behandlung im Stadium A und B abgelehnt, da bei diesen Patienten keine besseren Ergebnisse als nur durch die alleinige Operation erreicht werden konnten.

Man kann die radikale Prostatektomie als alleinige Therapie in Bonn nicht als Methode der Wahl ansehen, da sie in weniger als der Hälfte der Fälle (7:1o) durchgeführt wurde.

Aus den geringen Zahlen läßt sich nicht ersehen, ob eine zusätzliche Hormonbehandlung den Therapieerfolg verbessert. In der Literatur besteht darüber ebenso Unsicherheit.

2.2. Strahlentherapie

2.2.1. Hochvoltbestrahlung

Da die perkutane Röntgenbestrahlung bei der Therapie des Prostatakarzinoms nicht zu befriedigenden Resultaten geführt hatte und auch die hohe Komplikationsrate d.h. Strahlenschäden, die durch die Applikation hoher Herddosen bedingt war, diese Behandlungsform in den Hintergrund rückte, begann sich die Radiotherapie erst seit der Einführung der Megavolttechnik als eine Alternative zu entwickeln.

Für die perkutane Bestrahlung stehen die Kobalt-6o-Gammastrahlung und die ultraharte Röntgenstrahlung zur Verfügung, wobei letztere mit dem Linearbeschleuniger oder Betatron erzeugt wird. Die Hochvoltbestrahlung wird von den Patienten aufgrund der hohen relativen Tiefenwirkung mit gleichzeitig geringer Knochenabsorption und ausgeprägter Hautschonung besser vertragen als andere Bestrahlungsmethoden.

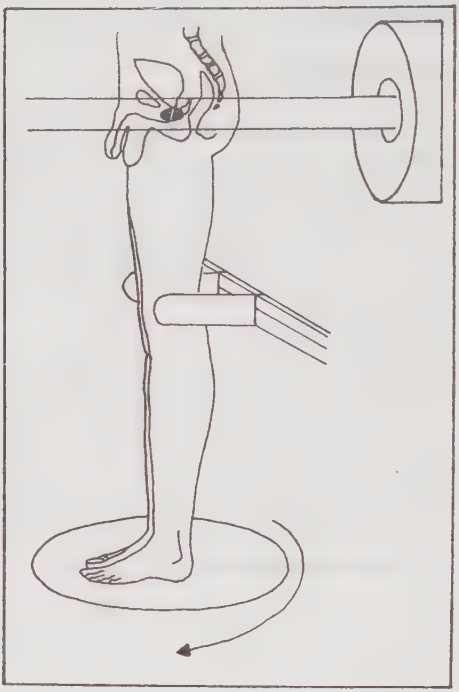


Abbildung 2: Schema der Hochvoltbestrahlung des Prostatakarzinoms

Wegen der niedrigen Impotenzquote ziehen insbesondere jüngere Patienten die Strahlenbehandlung anderen Therapieformen vor. Sie liegt zwischen 1o und 47% (RHAMY et al. 1972, PEREZ et al. 1974, BAGSHAW et al. 1975, SEWELL et al. 1975). Vorübergehende Komplikationen wie Dysurie, Nykturie, leichte Cystitis und Proktitis treten auf, bleibende Folgen wie chronische Cystitis oder Harninkontinenz wurden selten beobachtet (PEREZ et al. 1974, CARLTON et al. 1976).

Die Strahlenbehandlung des Prostatakarzinoms in den einzelnen Stadien hat in den letzten Jahren ermutigende Ergebnisse aufzeigen können. Die günstigsten Resultate zeigen sich bei den Patienten im Stadium A mit ca. 8o% 5-Jahresüberlebensrate. Beim Stadium B schwanken die Angaben für fünf Jahre zwischen 61% und 7o%. Auch in dem einer radikalen Entfernung nicht mehr zugänglichen Stadium C konnte auch die alleinige Strahlenbehandlung immerhin Fünfjahresüberlebensraten von 36-6o% erreicht werden (siehe Tabelle 9).

Die Biopsiebefunde nach Strahlenbehandlung werden in Tabelle 1o dargestellt. Der Anteil der negativen Befunde ist sehr unterschiedlich und wächst offensichtlich mit der Zeit, die nach Therapieende vergeht (siehe SEWELL 1975 und VAN DER WERF-MESSING 1978).

Tabelle 8: Prozentuale Überlebensraten nach kurativer Strahlenbehandlung des Prostatakarzinoms

Autor	Zahl d. Pat.	Zeitraum in Jahr	Stadium A	B	C	D	Bemerkungen
HARZA 1972	3o	5	insgesamt 6o%				Komb. mit Hormonen u. Orchiektomie
VARKARAKIS 1972	22	2			25%	17%	diverse Vorbeh.
EDSMYR 197o		3	insgesamt 45%				nur bei niederdiff. geprüft
TSUYA 1974		5			5o%		Komb. mit Hormonen
PEREZ 1974	59	2			5o-6o		
BAGSHAW 1975	43o	5		7o%	36%		
		1o		42%	29%		
RESNICK	31	5			29%		
TAYLOR 1977		5		66%	54%		ohne Angabe des Erfolgnachweises
McGOWAN 1977	1o7	5	84%	61%	43%	37%	
MÄNTYLÄ 1978	58	5	/	insges. 33%			
	32	5	/	44%	/	/	
VAN DER WERF-MESSING 1978	4o	5	/	8o%	6o%	/	bei differenzierten Adeno-Carzinomen
PEREZ 1977	112	5	/	6o%	42%	/	
HARISIADIS 1978	146	5	88,2%	86,8%	58%		

Tabelle 1o: Biopsiebefunde nach Strahlenbehandlung des Prostatakarzinoms

Autor	Zahl d. Pat.	neg. Biopsie im Stadium A	B	C	D in%	Zeitpunkt der Entnahme nach Therapieende
CARLTON et al. 1972	1o6		7o	57		3o Mon.
RHAMY et al. 1972	15	o	o	o	o	6-38 Mon.
LONGLEY et al. 1973	22		7o		5o	7 Mon.
PRÄTORIUS et al. 1974	1o		1o			12 Mon.
MOLLENKAMP et al. 1977	88		42			12 Mon.
SEWELL et al. 1975	17		insgesamt 13%			12 Mon.
			" 35			5 Jahren
CARLTON et al. 1976	33			58		1 Jahr
FOSSA et al. 1976	12		insgesamt 42			keine Angabe
VAN DER WERF-MESSING 1978	84		5o%			18 Monate
			8o%			3 Jahre

An der Bonner Universitätsklinik wurden 197o-77 nur 6 Patienten einer Bestrahlung zugeführt, davon 1 Patient im Stadium B und 5 Patienten im Stadium C. Bei 2 Patienten wurde eine zusätzliche Orchiektomie durchgeführt (Stadium C). Die Art der Bestrahlung, Dosierungen und Erfolgszahlen lassen sich aus dem zur Verfügung stehenden Material nicht ersehen, da die Patienten an Strahlenkliniken überwiesen wurden.

Radioaktive Isotope

Radioaktive Isotope werden in der Behandlung der Primärtumortherapie sowie zur palliativen Beeinflussung von Fernmetastasen eingesetzt. 1911 unternahm PASTEAU die ersten Versuche mit lokaler Radiumapplikation. In Kombination mit externer Bestrahlung wurde diese Methode von BARRINGER und YOUNG 1917 weiterentwickelt. 1969 erprobte FLOCKS an 1oo Patienten der Stadien I-III nach Radikaloperation oder transurethraler Resektion die Injektion von radioaktivem Gold und erhielt eine 5-Jahresüberlebensrate von 6o%.

Radioaktiver Phosphor P32 wird zur palliativen Beeinflussung von Knochenmetastasen eingesetzt. In der Literatur werden subjektive Besserung und objektive Rückbildung der Metastasen in über der Hälfte der Behandelten beschrieben (TONG 1971, JOHNSON und HAYNIE 1971, PINCK und ALEXANDER 1973).

Radioaktive Isotope wurden an der Urologischen Universitätsklinik in Bonn in den Jahren 197o-77 überhaupt nicht eingesetzt.

2.2.2. Mamillenbestrahlung

Strahlentherapie zur Gynäkomastieprophylaxe vor der Östrogentherapie

Die Strahlenbehandlung erschließt sich ein weiteres Anwendungsfeld bei der Prophylaxe der unangenehmen östrogenbedingten Gynäkomastie. Oftmals beenden Patienten aufgrund der Nebenwirkungen, Spannungen in den Brüsten, Schmerzen der Mamillen aber auch vergrößerte Mammae vorzeitig die Hormonbehandlung. Durch die Vorbestrahlung konnte mehrfach die Entstehung einer Gynäkomastie vermieden werden. In der Literatur liegen die Erfolgsquoten bei den meisten bei 1oo% (LARSON und SUNDBORN 1962, ALFTAN und KETTUNEN 1965, WOLF et al. 1969, ZINGG und HEINZEL 1968). Die Bestrahlungsdosen liegen in den Bereichen von 9oo-15oo R.

In Bonn wurde bei 7o Patienten von insgesamt 16o mit Hormonen behandelten Patienten eine prophylaktische Mamillenbestrahlung vorgenommen.

Tabelle 11

Anzahl	Dosis	
2o	GOD+	1ooo R pro Mamille
2	GOD	3oo R pro Mamille
48	keine Angabe	

+ GOD: Gesamtoberflächendosis

2.3. Endokrine Therapie

HUGGINS und HODGES wiesen 1941 das androgenabhängige Wachstum der Prostatakarzinomzelle nach. Seitdem ist die Ausschaltung der Androgenquellen im männlichen Organismus ein wichtiges therapeutisches Prinzip in der Behandlung des Prostatakarzinoms.

2.3.1. operativ

2.3.1.1. Orchiektomie

90% der Androgene werden von den Leydig-Zellen des Hodens gebildet. Um diese auszuschalten, wird eine subkapsuläre Orchiektomie durchgeführt, d.h. die Hodenhüllen werden belassen, was für den Patienten kosmetisch günstiger ist.

STRAUBE und BRAUN (1974) konnten zeigen, daß es nach subkapsulärer Orchiektomie zu einem dauerhaften Abfall der Testosteronkonzentration im Blut kommt. Möglicherweise ist allein die Orchiektomie für den Therapieerfolg ausreichend, (ALKEN et al. 1975), aber die meisten Autoren kombinieren sie mit einer Hormonbehandlung (ALYEA et al. 1977, LENT 1974, STRAUBE und BRAUN 1974), wenn nicht vorauszusehende Nebenwirkungen z.B. kardiovaskulärer Art dagegen sprechen.

Die Orchiektomie hat ihre Indikation fast ausschließlich in den Stadien C und D, da in den Stadien A und B andere Behandlungsmöglichkeiten wie Prostatektomie und Hochvoltbestrahlung zur Verfügung stehen.

Im allgemeinen steht die Orchiektomie am Anfang der Behandlung, da sie als Grundlage der antiandrogenen Therapie gesehen wird (ROST 1978, SÖKELAND 1978). Einige Autoren (RÜEDI und BONVIN 1975, SCHALKHÄUSER 1973) sehen sie aber auch als letzte Reserve, wenn sich der Zustand eines Patienten während einer Hormonbe-

behandlung verschlechtert.

Die Tabellen 12 und 13 zeigen 5-Jahresüberlebensraten nach Orchiektomie mit und ohne zusätzliche Hormonbehandlung.

Tabelle 12: 5-Jahres-Überlebensraten nach Orchiektomie als Monotherapie

Autoren	Zahl		Stadium
NESBIT, BAUM 1950	183	31%	alle Stadien ohne Metastasen
	176	21%	mit Metastasen
EMMET et al. 1960	81	56,8%	alle Stadien ohne Metastasen
	445	13,5%	mit Metastasen
Veterans Administration Cooperative Urological Research Group 1973 BLACKARD et al.	266	56%	C
	203	34%	D
ALYEA et al. 1977	8	13%	D

Ein Vergleich der Überlebenszeiten nach Orchiektomie mit der Literatur läßt sich wohl nicht anstellen. Einmal wurden ja nur 8 Patienten ausschließlich orchiektomiert und zum anderen wurde mit verschiedenen Präparaten nachbehandelt, so daß sich pro Stadium zu kleine Gruppen ergeben, die keine Aussage zulassen.

Es läßt sich aber feststellen, daß die Orchiektomie in Bonn keineswegs ein therapeutisches Grundprinzip im Stadium D darstellt, wie das von vielen Autoren anderer Kliniken gefordert wird (LICHTENAUER 1972, RUTISHAUSER 1974, ROST 1978, KLOSTERHALFEN 1977, ALYEA et al. 1977). Denn von 58 Patienten im Stadium D wurden nur 17 orchiektomiert, also 29%. Selbst wenn man bedenkt, daß ein Teil der Patienten nicht mehr in einem operationsfähigen Zustand war, ist diese Zahl klein.

Verglichen mit den Jahren 195o-197o wurde die Orchiektomie im Verhältnis zu den Patientenzahlen (54 von 16o, bzw. 43 von 2o2) in den letzten 5 Jahren weniger häufig durchgeführt. In den Jahren 195o-197o waren es 33% aller Patienten (TSCHISCHAK 1973). Von 197o-1977 21%. Das mag allerdings zum Teil auch daran liegen daß in den letzten Jahren mehr Frühfälle zur Behandlung kamen, wo noch andere Alternativen zur Verfügung stehen.

Insgesamt kann man also annehmen, daß in Bonn die Orchiektomie im Stadium D nicht mehr für unbedingt notwendig gehalten wird. Man schließt sich da wohl der Meinung der Autoren an, die davon überzeugt sind, daß eine Hormonbehandlung das gleiche Ziel erfüllt (RÜEDI und BONVIN 1975, SCHALKHÄUSER 1973, BLACKARD et al. 1973, WEIDNER et al. 1978).

2.3.1.2. Hypophysektomie und Adrenalektomie

Hypophysektomie und Adrenalektomie können dann angewandt werden, wenn das Prostatakarzinom im Stadium D nicht mehr auf eine Hormonbehandlung reagiert. Man geht dabei von der Voraussetzung aus, daß das Fortschreiten des Krebses an der vermehrten Ausschüttung von Androgenen aus der Nebennierenrinde liegt (HUGGINS und SCOTT 1945). Entweder schaltet man die Nebenniere durch Adrenalektomie direkt aus oder die adrenocorticotropen Hormone der Hypophyse durch Hypophysektomie, was einen kleineren operativen Eingriff darstellt.

Durch diese Eingriffe können ganz gute Remissionen, besonders Schmerzlinderung erzielt werden (MURPHY et al. 1971, FERGUSSON et al. 1971, WELVAART 1974), die allerdings selten von dauerhafter Art sind. Insgesamt sind auch nur sehr kleine Patientengruppen so behandelt worden.

In der urologischen Universitätsklinik Bonn wurden diese beiden Methoden in der Behandlung des Prostatakarzinoms nicht durchgeführt, da im fortgeschrittenen Stadium D noch andere therapeutischen Möglichkeiten zur Verfügung stehen, die keinen operativen Eingriff erfordern.

2.3.2. medikamentös

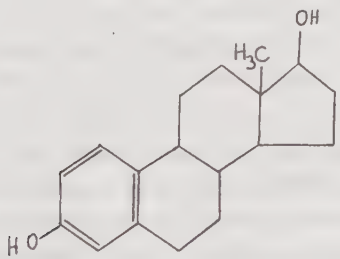
2.3.2.1. Östrogene

Östrogene greifen in den Regelkreis der Androgenproduktion ein, und zwar hemmen sie im Hypothalmus die Ausschüttung der Gonadotropin releasing factors, so daß die Hypophyse keine weiteren Gonadotropine produziert. Das führt zu einer Atrophie der Leydig-Zellen des Hoden und zu einem Androgenmangel, wodurch der Wachstumsimpuls für die Prostatakarzinomzelle wegfällt.

WEIDNER et al. (1978) konnten zeigen, daß eine alleinige Hormonbehandlung ohne vorherige Kastration (1 mg Diäthylstilböstrol/die) in der Lage ist, einen ausreichenden Suppressionseffekt auf den Testosteronplasmaspiegel zu erreichen.

Ein direkter cytostatischer Effekt auf die Karzinomzelle wird ebenfalls diskutiert (JÖNSSON 1971).

Formel: Grundgerüst des Östradiols



Um die Eigenschaften des Östradiols, des natürlichen Östrogens zu verändern, wurden verschiedene Östradiolderivate entwickelt, die zum Teil per os wirksam sind oder Depotwirkung haben. Folgende Tabelle 15 gibt einen Überblick:

Tabelle 15: Östradiolerivate und Dosierung

chemischer Name	Markenname/Dosierung
Äthinylöstradiol	Progynon C,M 1-5 mg/die oral; Silastik-kapseln
Östradiolbenzoat	Progynon B 5 mg/2-3 Wochen i.m.
Östradiolvalerianat	Proggynon Depot 4o-1oo mg/3 Wochen i.m.
Östradiolundecylat	Progynon Depot 1oo mg alle 3 Wochen i.m.
Pölyöstradiolphosphat	Estradurin 4o-8o mg/Monat

Die günstigste Dosierung ergibt sich aus Testosteronkonzentrationsmessungen, wie sie von verschiedenen Autoren durchgeführt wurden (ALKEN et al. 1975, JÖNSSON 1971, FRICK et al. 1973).

Die Anwendung von Östrogenen in der Prostatakarzinomtherapie ist mit einer Reihe von Nebenwirkungen behaftet. Es kommt zu einem Verlust von Libido und Potenz, worüber der Patient aufgeklärt werden muß. Die oft schmerzhafte Gynäkomastie kann mit einer prophylaktischen Mamillenbestrahlung (9oo-15oo R) beherrscht werden.

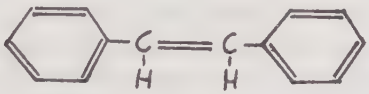
Bedrohlich kann der wasserretinierende Effekt der Östrogene bei Patienten mit bereits vorliegenden kardiovaskulären Erkrankungen werden (KONITTURI 1974). Es ist deshalb wichtig solche Patienten ständig zu überwachen, um gegebenenfalls die Dosis zu reduzieren oder ein Diuretikum verordnen zu können.

EISEN et al. (1975) wiesen auf die erhöhte Thromboseneigung bei Patienten unter Östrogentherapie hin. Dieser Nebenwirkung kann mit Antikoagulantien begegnet werden.

2.3.2.2. Stilbene

Stilbene haben die gleichen Wirkungen wie Östrogene, sind also östrogenwirksame Substanzen, unterscheiden sich von diesen aber völlig in ihrem chemischen Aufbau.

Stilbengerüst:



Auch Stilbene sollen einen direkten cytostatischen Einfluß auf die Prostatakarzinomzelle besitzen (ANDERES 1972, SCHNORR et al. 1976).

Folgende Präparate werden benutzt:

Tabelle 16: Stilbenderivate und Dosierung

chemischer Name	Markenname/Dosierung
Diäthylstilböstrol (DES)	Östronom, 1-5 mg/die oral Cyren A, 25-5o mg/Monat als Preßling
Diäthylstilböstrol-disphosphat	Honvan, 5oo mg/Woche initial 5oo-15oo mg/die i.m.
Diäthylstilböstrol-diproprionat	Cyren B, 1,5-3 mg/die

Honvan (Diäthylstilböstroldiphosphat) nimmt eine gewisse Sonderstellung ein, da ein besonderer "Transportform-Wirkform-Mechanismus" angenommen wird: Honvan wird in einer inaktiven Transportform als Diphosphat im Blut transportiert und selektiv an solchen Stellen, die eine erhöhte Konzentration an saurer Phosphatase aufweisen (wie Primärtumor der Prostata und Metastasen), durch Abspaltung der Phosphatgruppen in die aktive Wirkform überführt (ANDERES 1971).

Da Honvan in hohen Dosen intravenös zugeführt werden kann, kann man auch im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit mit einer Stoßtherapie (etwa 1o Tage lang je 1g/die) gute Erfolge erzielen, d.h. Schmerzen und andere Behinderungen durch die Tumorausbreitung werden gelindert oder verschwinden völlig (HEAP 1976, HAWTREY et al. 1974). Nach SINCLAIR et al. (1975) ist Honvan sogar dann noch wirksam, wenn das nicht phosphorilierte Stilben keine Wirkung mehr zeigt.

Andere Autoren (RÜEDI und BONVIN 1975, ALKEN et al. 1975, SÖKELAND 1978) benutzen Honvan zur Einleitung der hormonellen Therapie, da nach einer solchen Infusionsbehandlung ein schneller Abfall der Androgenkonzentration im Blut erfolgt.

Im Prinzip haben Östrogene und Stilbene die gleichen Nebenwirkungen. Bei den Stilbenen kommt es häufiger zu Übelkeit und Erbrechen, während die Gynäkomastie nicht so ausgeprägt auftritt. In den Studien der Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (Byar 1972), wo die Patienten 5 mg Diäthylstilböstrol/die erhielten, wurde die Gefahr der kardiovaskulären Nebenwirkungen mit einer Reihe von Todesfällen besonders deutlich. In nachfolgenden Untersuchungen wurde aber gezeigt, daß diese Gefahr bei geringer Dosierung (1 mg DES/die), die in Bezug auf die Tumorbehandlung noch effektiv ist, vermindert werden kann.

Die Behandlung mit Hormonen ist in den letzten Jahren durch andere Therapiemöglichkeiten etwas in den Hintergrund gedrängt worden. Dazu haben besonders die Verbesserung der Technik der Prostatektomie und der Hochvoltbestrahlung beigetragen. Von

den meisten Autoren wird ihre Indikation dennoch in den Stadien C und D angegeben (siehe Tabelle 27). Spätestens in den von Metastasen bestimmten Stadium D ist ihr Wert unumstritten, da sie rasch zu Beschwerdefreiheit und auch zu Wachstumsstillstand führen kann (SÖKELAND 1978).

Tabelle 17 zeigt einen Überblick über 5-Jahresüberlebensraten bei alleiniger Hormontherapie. Über 5-Jahresüberlebensraten nach Hormonbehandlung in Kombination mit Orchiektomie gibt Tabelle 13 Auskunft.

Tabelle 17: 5-Jahres-Überlebensraten bei Hormonbehandlung

Autor	Zahl	Stadium	Überle-bensr.	Medikament und Dosierung
NESBIT, BAUM 1950	52	mit Metastasen	10%	1-5 mg DES/die
	63	ohne Metastasen	29%	
EMMET et al. 1960		mit Metastasen	21%	
		ohne Metastasen	35%	
BENNET et al. 1970	51	C	53%	5 mg DES/die
	14	D	9%	"
	44	C	66%	0,05 mg Äthinylöstradiol/die
	9	D	6%	"
Veterans Administration Cooperative Urological Research Group 1967	265	C	50%	5 mg DES/die
	211	D	31%	"
SCHALKHÄUSER 1973		alle Stadien	42%	Cyren A Preßling zu 50 mg
DE VERE WHITE et al. 1977	7	C	14%	10-15 mg DES/die
	8	D	0%	

In Bonn wurden in den Jahren 1970-77 insgesamt 157 Patienten mit Hormonen behandelt. Daneben wurde bei 51 Patienten noch ein zusätzlicher operativer Eingriff durchgeführt, so daß nur 106 Patienten eine ausschließliche Hormonbehandlung erhielten.

Die Stadienverteilung und die verwendeten Präparate sind aus folgenden Tabellen zu ersehen.

Tabelle 18: Monotherapie mit Hormonen

Präparat	Anzahl	Stadium
Honvan	23	keine Angabe (2) B (6) B-C (1) C (4) D (10)
Progynon	17	keine Angabe (2) O (1) A-B (1) B (2) C (7) C-D (1) D (3)
Estradurin	1	B (1)
Estracyt	9	B (1) C (1) D (7)
Antiandrogene	6	A (1) B (2) D (3)

( ): Zahl der Fälle

Häufig erhielten Patienten im Laufe ihrer Krankheit auch verschiedene Präparate hintereinander. Die verschiedenen Kombinationen sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 19: Kombinationsbehandlung mit Hormonen

Präparate	Anzahl	Stadium
Honvan, Progynon	31	keine Angabe (3) A (2) B (13) C (8) D (5)
Hovan, SH 714	7	B (1) C (1) D (5)
Honvan, Merbentul	1	B (1)
Progynon Depot, SH 714	1	C (1)
Progynon, Estracyt	1	B (1)
Honvan, Cyren A	1	D (1)
Honvan, Cyren B	1	C (1)
Honvan, Estradurin	1	D (1)
Honvan, Estracyt	1	C (1)

Fortsetzung Tabelle 19

Präparat	Anzahl	Stadium
Estradurin, SH 714	1	B (1)
Honvan, Merbentul Estracyt	1	C (1)
Honvan, SH 714, Progynon Depot, Estracyt	1	C (1)

( ): Zahl der Fälle

Am letzten Patienten in der Tabelle sei der zeitliche Ablauf einer solchen Hormonbehandlung einmal demonstriert. Der Patient ist seit 1972 bekannt. Am Anfang der Therapie stehen Honvaninfusionen. Seit 1973 erhält der Patient SH 714, und zwar in der Dosierung 3x2 Tabletten täglich. Seit 1974 lassen sich Metastasen nachweisen. Ab Anfang 1977 erhält der Patient Progynon Depot, und nach Verschlechterung des Zustandes seit August 1977 Estracyt.

Wie aus den Tabellen zu ersehen ist, sind die am häufigsten verwendeten Präparate das Diäthylstilböstrol Honvan und das Östradiolderivat Progynon. In vielen Fällen werden auch beide Präparate kombiniert. Dabei stehen Honvaninfusionen von 6oo mg/die 1o Tage lang am Anfang der Therapie, dann folgen monatlich intramuskuläre Injektionen von 1oo mg Progynon Depot. Wird mit Honvan weiterbehandelt, erhält der Patient 3 mal täglich eine Tablette à 12o mg.

Estracyt erscheint ebenfalls in den Tabellen, obwohl es nicht nur den Hormonanteil Östradiol enthält, sondern auch den cytostatischen Anteil Nor-Stickstofflost (siehe auch unter Cytostatika). Bis jetzt ist noch nicht geklärt, welchem Anteil die Behandlungserfolge zuzuschreiben sind (FOSSA und

MILLER 1976).

Auch das Antiandrogen SH 714 (chemischer Name: Cyproteronacetat) erscheint in den obigen Tabellen, obwohl es weder zu den Östrogenen noch zu den östrogenwirksamen Substanzen zu rechnen ist. Es hat aber die Aufgabe, körpereigene Androgene zu neutralisieren, so daß bei Prostatakarzinomkranken ein hormonähnlicher Effekt erwartet werden kann. In der Bonner Universitätsklinik wurde SH 714 auch gleichberechtigt zu anderen Hormonpräparaten im Laufe einer Hormonbehandlung benutzt, so daß eine Aufführung in den obigen Tabellen gerechtfertigt erscheint (siehe auch unter Antiandrogene).

51 Patienten, die auch mit Hormonen behandelt worden sind, erscheinen nicht in den Tabellen, da bei ihnen ein zusätzlicher operativer Eingriff durchgeführt wurde, und zwar in 15 Fällen eine Prostatektomie und in 36 Fällen eine Orchiektomie. Dabei kann die Operation auch schon vor 1970 stattgefunden haben, so daß diese Patienten in den entsprechenden Kapiteln "Prostatektomie" bzw. "Orchiektomie" nicht mehr erscheinen.

Auch bei den mit Hormonen behandelten Patienten erscheint es nicht sinnvoll, Überlebenszeiten festzustellen. Es werden ja eine ganze Reihe verschiedener Medikamente benutzt, und oft wurde auch nach mehr oder weniger langer Zeit das Präparat gewechselt. Eine Überlebenszeit kann aber eigentlich nur dann sinnvoll zu einer Aussage herangezogen werden, wenn man nur ein Medikament in einem bestimmten Stadium betrachtet. Auf diese Weise würden aber bei unserem Patientengut nur sehr kleine Gruppen entstehen, die nicht verwertbar sind.

Zieht man die Hormontherapie der Bonner Universitätsklinik (TSCHISCHAK 1973) aus den Jahren 1950-1970 zum Vergleich heran, so läßt sich feststellen, daß heute mehr Präparate zur Verfügung stehen. Zwar werden Honvan und Cyren A immer noch benutzt, aber das oral zu verabreichende Progynon M wird heute häufig durch das intramuskulär zu injizierende Progynon Depot ersetzt. Der Vorteil ist, daß der Patient alle 4 Wochen zur Kontrolle erscheint, und daß die Unzuverlässigkeit einiger

Patienten in der Tabletteneinnahme umgangen werden kann.

Merbentul und Estradurin stehen als neue Präparate zur Verfügung, ebenso das Antiandrogen SH 714 und das mit einem Cytestatikum gekoppelte Östradiol Estracyt. Mit Ausnahme von Estracyt haben aber alle genannten Präparate keinen großen Anteil an der Therapie.

Die Hormontherapie, in welcher Form auch immer, ist auch heute noch ein sehr wichtiges Behandlungsprinzip und die in Bonn am meisten angewandte Therapie für das Prostatakarzinom. Immerhin erhielten 86% der Patienten im Stadium D, 76% der Patienten im Stadium C und sogar noch 73% der Patienten im Stadium B in irgendeiner Form Hormone. Dabei kann allerdings eine andere Therapie wie Orchiektomie oder Prostatektomie zusätzlich durchgeführt worden sein.

2.3.2.3. Antiandrogene

Antiandrogene sind solche Stoffe, die körpereigene Androgene neutralisieren sollen. Am häufigsten geprüft und auch mit Erfolg angewandt wurde das Präparat Cyproteronacetat (= SH 714 = Androcur).

Die Wirkung des Cyproteronacetats soll hauptsächlich auf einem kompetitiven Androgen-Antagonismus beruhen, d.h. die Androgene werden von ihren spezifischen Rezeptoren verdrängt. In Tierversuchen mit Ratten und Hunden konnte gezeigt werden, daß Cyproteronacetat eine starke Athrophie der (allerdings gesunden Prostata) hervorruft (NEUMANN et al. 1976).

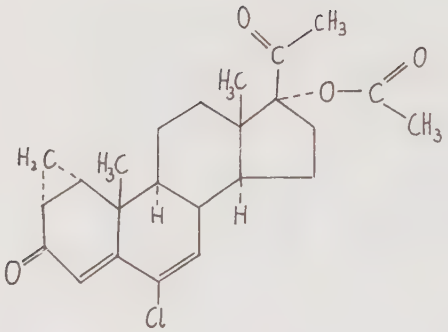
Bei der Behandlung des menschlichen Prostatakarzinoms lassen sich nicht so eindeutige Wirkungen feststellen, so daß es bisher nur wenige Berichte über eine Therapie mit Antiandrogenen gibt.

Von SCOTT (1966) und SMITH et al. (1973) wurden jeweils kleine Gruppen von Patienten im Stadium D mit Cyproteronacetat behandelt. Subjektive Besserungen wie Schmerzlinderung und objektive wie Größenabnahme der Prostata und Reduzierung der Werte der sauren Phosphatase wurden angegeben. Der Erfolg des Präparates scheint aber nicht den der Östrogene und Stilbene zu übertreffen, so daß WEIN und MURPHY (1973) empfehlen, Cyproteronacetat nur in den Fällen einzusetzen, wo das Prostatakarzinom offensichtlich östrogenresistent geworden ist.

Tabelle 2o: Resultate nach oraler Gabe von Cyproteronacetat

Autor	Zahl d.Pat.	Stadium	Dosis	objektiv		subjektiv
				Abnahme d. sauren Phosphatase-werte (%)	Größenreduzierung (%)	Schmerzlinderung (%)
SCOTT 1966	1o	D	keine Angabe	5/1o	7/1o	8/1o
SMITH 1973	28	D	3oomg/die	3/28	12/25	12/25
WEIN/MURPHY 1973	55	A,B,C,D	2oomg/die	12/18(67)	31/52(6o)	13/24(54)
	7	A,B	"	./.	6/7(86)	./.
		C unbeh.	"	6/7(86)	11/17(65)	3/6(5o)
		C beh.	"	2/2(1oo)	3/7(43)	2/3(67)
		D unbeh.	"	3/5(6o)	5/8(63)	4/5(8o)
		D beh.	"	1/4(25)	6/13(46)	4/1o(4o)

Cyproteronacetat
Formel:



In Bonn wurde Cyproteronacetat als alleinige Therapie in 6 Fällen angewandt, davon 1 mal im Stadium A, 2 mal im Stadium B und 3 mal im Stadium D, und zwar in den Jahren 1970-1973 und einmal 1976. Als Dosierung wird angegeben entweder einmal wöchentlich 300 mg intramuskulär oder 3 mal täglich eine Tablette à 50 mg. Man kann also nicht davon sprechen, daß sich dieses Präparat in der Behandlung des Prostatakarzinoms in der Urologischen Universitätsklinik durchgesetzt hätte.

In einer Therapieempfehlung, die 1978 in der Bonner Klinik herausgegeben wurde, wird Cyproteronacetat (Androcur) trotzdem gleichberechtigt neben Estracyt, Honvan und Progynon-Depot für die hormonelle Erstbehandlung empfohlen, und zwar für die nicht operablen oder operationsunwilligen Patienten in den Stadien T_1-T_2,N_0,M_0 und für Patienten in den Stadien T_3-T_4, N_{1-4}, M_1.

In anderen Kliniken(WEIDNER et al. 1978, SÖKELAND 1978) wird Cyproteronacetat erst bei Progression des Prostatakarzinoms eingesetzt, wenn die konventionelle Östrogentherapie versagt hat.

4o% konnte sogar eine Rückbildung der Metastasen festgestellt werden (siehe Tabelle 21).

Diese Erfolge sind vielversprechend und rechtfertigen den weiteren Einsatz von Estracyt, obwohl immer noch nicht klar ist, ob das Präparat wirklich den theoretisch dargestellten Wirkungsmodus hat.

Tabelle 21: Estracyt

Autor	Zahl	Besserung	objektive Remission	Remissionsdauer (Monate)	Rückbildung von Metastasen
ANDERES 1971	15	73%			
LINDBERG 1972	22	63%	27%	1-33	
SZENDRÖI et al. 1974	5o	44%			2%
MÜNTZING et al. 1974	11	72%	36%		
MAYER 1975	33	69%		4-15	
NILSSON et al. 1975	9o	35-4o%	2o%		19%
MITTELMANN et al. 1976	44	36%	19%		4,5%
FOSSA und MILLER 1976	17	47%	35%	2 Wochen-12 Monate	0
LEISTENSCHNEIDER und NAGEL 1976	49	67%			4%
NILSSON et al. 1976	38	9o%+			4o%

+Estracyt als primäre Therapie

In der Urologischen Universitätsklinik Bonn wurde Estracyt als alleinige Therapie nur in 9 Fällen eingesetzt (einmal im Stadium B, einmal im Stadium C und 7 mal im Stadium D), und zwar von einer Ausnahme abgesehen erst seit 1976. In weiteren 9 Fällen wurde zuerst eine Orchiektomie durchgeführt und dann mit Estracyt weiterbehandelt, ebenfalls hauptsächlich bei Patienten im Stadium D (siehe Tabelle 14). Im allgemeinen wurde die Dosierung 4 mal täglich 1 Kapsel à 14o mg gewählt.

Da die Zeit, in der dieses Präparat eingesetzt wird, erst sehr kurz ist, lassen sich darüber noch keine Erfahrungen mitteilen. Estracyt steht aber auch weiterhin als Alternative für die hormonelle Erstbehandlung in den Therapieempfehlungen der urologischen Universitätsklinik Bonn. Auch andere Autoren empfehlen Estracyt, besonders in solchen Fällen, wo die konventionelle Östrogentherapie versagt hat (NAGEL und KÖLLN 1976, SÖKELAND 1978, WEIDNER et al. 1978).

C. Überlebensraten für das Krankengut

Nach der Darstellung der Therapie wäre es sinnvoll, den Erfolg der Behandlung anhand von Überlebensraten zu bewerten. Solch eine Statistik fordert eine ausreichende Anzahl von Patienten in einem bestimmten Stadium, die mit einer bestimmten Therapie über einen längeren Zeitraum kontinuierlich verfolgt werden können.

Wie schon in den vorausgegangenen Kapiteln dargestellt, wurde eine Monotherapie nur selten durchgeführt, Stadienangaben in etwa 1o% der Fälle unterlassen, so daß zu kleine Gruppen entstehen, wenn man Patienten eines Stadiums einer bestimmten Behandlungsform zuordnet. Größere Kollektive entstehen, setzt man die Überlebensraten nur in Abhängigkeit von den Stadien. Da in den letzten Jahren der Einfluß der Tumorhistologie auf die Prognose immer mehr Beachtung gefunden hat, ist auch eine Darstellung in Abhängigkeit von der histologischen Differenzierung sinnvoll.

Drei- und Fünfjahresüberlebensrate der an Prostatakarzinom erkrankten Patienten

1. in Abhängigkeit der Stadien
2. in Abhängigkeit der histologischen Differenzierung

Insgesamt wurden an der Urologischen Klinik in Bonn in den Jahren 197o-77 2o2 an Prostatakarzinom erkrankte Patienten behandelt.

Von diesen 2o2 Patienten konnten 93 für eine Drei- oder Fünfjahresüberlebensrate nicht verwertet werden, weil sie entweder unbekannt verzogen, verstorben, wobei der Zeitpunkt nicht zu ermitteln war oder weil das Prostatakarzinom erst vor zwei Jahren oder später diagnostiziert worden war.

Von den 1o9 Fällen, die für eine Überlebensrate zu verwenden waren haben

38 1-2 Jahre überlebt
25 3-4 Jahre überlebt und leben noch
13 3-4 Jahre überlebt und sind verstorben
33 5 und mehr Jahre überlebt.

Die Gesamtüberlebensrate für einen Zeitraum von drei Jahren beträgt 65,1% (71 Patienten).

Die Gesamtüberlebensrate für einen Zeitraum von fünf Jahren beträgt 43% (33 Patienten). Hierfür konnten nur insgesamt 76 Fälle verwendet werden, da bei den restlichen 33 von 1o9 Patienten die Diagnose Prostatakarzinom erst ab 1974 und später gestellt wurde.

Tabelle 22: Dreijahresüberlebensrate in Abhängigkeit von den Stadien

Stadium	Anzahl	+	++	%
O	1	1	-	1oo
A	3	3	-	1oo
B	3o	21	9	7o
C	32	22	1o	69
D	33	16	17	48
	99			

Bei 1o Patienten war keine Angabe über das Stadium gemacht worden.

\+ = 3 oder mehr Jahre überlebt

++ = nicht 3 Jahre überlebt

Tabelle 23: Fünfjahresüberlebensrate in Abhängigkeit von den Stadien

Stadium	Anzahl	+	++	%
0	2	2	-	100
A	2	2	-	100
B	24	11	13	45
C	17	8	9	47
D	22	4	18	18
	67			

Bei 9 Patienten war keine Angabe über das Stadium gemacht worden.

\+ = 5 oder mehr Jahre überlebt

++ = nicht 5 Jahre überlebt

Wenn man die gefundenen Überlebensraten mit denen in der Literatur vergleichen will, muß man bedenken, daß es sich an der Bonner Klinik nur um ein relativ kleines Patientenkollektiv handelt. Die Stadien O und A fallen von vornherein für einen Vergleich aus, da in der Überlebensstatistik nur jeweils 2 Patienten erscheinen.

Für das Stadium B wurde eine 5-Jahresüberlebensrate von 45% gefunden, ein Wert, der deutlich unter denen in der Literatur angegebenen liegt. Wie aus den Tabellen 5 und 9 zu ersehen ist, liegen die 5-Jahresüberlebensraten in diesem Stadium bei radikaler Prostatektomie bei etwa 8o% und bei Strahlenbehandlung bei etwa 6o-7o%. Man muß allerdings auch bedenken, daß die hohe 5-Jahresüberlebensrate bei radikaler Prostatektomie im Stadium B sicher auch dadurch zustande kommt, daß nur Patienten in gutem Allgemeinzustand operiert werden. Beide Therapieformen wurden in Bonn relativ selten durchgeführt, dagegen wurde häufig die Hormonbehandlung allein oder in Kombination mit anderen Therapieformen angewandt. Für die Hormonbehandlung in diesem Stadium liegen in der Literatur keine 5-Jahresüberlebensraten vor.

Im Stadium C liegt die gefundene 5-Jahresüberlebensrate von 47% in dem Bereich, der auch in der Literatur angegeben wird: bei Hormonbehandlung mit oder ohne Orchiektomie um etwa 5o% (siehe Tabelle 13 u. 17). Die Überlebensraten bei Strahlenbehandlung in diesem Stadium sind sehr unterschiedlich, von 25%-6o% (siehe Tabelle 9).

Im Stadium D wurde eine 5-Jahresüberlebensrate von 18% gefunden. In der Literatur werden sehr unterschiedliche Werte angegeben: bei alleiniger Hormonbehandlung 0%-31% (Tabelle 17), bei Kombination von Hormonen und Orchiektomie bei den meisten Autoren um etwa 2o% (Tabelle 13).

Es sei nochmal betont, daß ein Vergleich der gefundenen Überlebensraten mit denen aus der Literatur nur unter Vorbehalten erfolgen kann, da das relativ kleine Bonner Patientenkollektiv und die selten durchgeführte Monotherapie keine Bildung ein-

heitlicher Gruppen, die allein eine Bewertung des Therapie-
erfolges mit Hilfe von Überlebensraten zulassen, erlaubt.

Tabelle 24: Dreijahresüberlebensrate in Abhängigkeit von der histologischen Differenzierung

Art der Differenzierung	Anzahl	+	+	%
Adenokarzinom diff.	59	44	15	75
" wenig diff.	28	16	12	57
" cribriform	4	3	1	75
anaplastisches Karzinom	12	6	6	5o
Plattenepithel-karzinom	1	-	1	-
	1o4			

In 5 Fällen lag keine histologische Differenzierung vor.

Aus der Tabelle 24 ist zu ersehen, daß Patienten mit einem wenig differenzierten Adenokarzinom und die mit einem anaplastischen Karzinom eine eindeutig schlechtere Prognose haben als solche mit differenzierten Zelltypen.

Tabelle 25: Fünfjahresüberlebensrate in Abhängigkeit von der histologischen Differenzierung

Art der Differenzierung	Anzahl	+	+ +	%
Adenokarzinom diff.	41	22	19	54,7
" wenig diff.	21	7	14	33
" cribriform	2	1	1	5o
anaplastisches Karzinom	9	3	6	33
Plattenepithel-karzinom	-	-	-	-
	73			

In 3 Fällen lag keine histologische Differenzierung vor.

Ebenso wie bei den Dreijahresüberlebensraten wird die Prognose mit zunehmender Entdifferenzierung schlechter.

Die Ergebnisse stimmen in etwa mit denen anderer Autoren überein, die die Überlebensraten allerdings nur bei Bestrahlung in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad überprüft haben (siehe Tabelle 26).

Tabelle 26: Fünfjahresüberlebensraten nach Strahlenbehandlung des Prostatakarzinoms in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades

Autor	Zahl d. Pat.	Stadium	ausdiffer. Adenokarzinom	wenig differ. Adenokarzinom
PEREZ 1974	59	B,C	75%	2o%
PEREZ 1978	112	B,C	65-5o%	15%
MÄNTYLÄ 1978	58	B-D	36%	27%
HARISIADIS 1978	146	A-C	64,4%	28,7%

D. Diskussion

In der Weltliteratur zeichnete sich in den letzten Jahren eine neue Entwicklung in der Prostatatumortherapie ab. Die früher relativ einheitlich gehandhabte Therapie ist einer abgestuften Behandlung je nach Stadium der Tumorausbreitung gewichen. Welches Vorgehen die einzelnen Autoren für die bestimmten Stadien vorschlagen, ist aus Tabelle 27 zu ersehen.

Für die Stadien A und B wird ziemlich einheitlich die radikale Prostatektomie gefordert, vorausgesetzt, es bestehen keine Einschränkungen durch das zu hohe Alter des Patienten oder Operationsfähigkeit. In Bonn wurden von 8 Patienten im Stadium A nur 2 und im Stadium B von 49 nur 7 prostatektomiert. Die radikale Prostatektomie hat also keinen großen Anteil an der Therapie. Auch die von einigen Autoren als Alternative angegebene Bestrahlung kommt nicht häufig vor.

Die Gruppe der mit Hormonen behandelten Patienten stellt das größte Kollektiv an der Bonner Klinik dar. Eine Beschränkung auf bestimmte Stadien ist dabei nicht gemacht worden. Während viele Autoren die Hormonbehandlung auf die Stadien C und D oder sogar nur auf D beschränken wollen, sind dagegen in Bonn noch 73% der Patienten im Stadium B und 3 von 8 Patienten im Stadium A mit Hormonen behandelt worden.

Die Verbesserung der Technik der radikalen Prostatektomie sowie der Bestrahlung ließe vermuten, daß diese Behandlungsformen die Hormontherapie, die ja häufig auch mit kardiovaskulären Komplikationen verbunden ist, aus den Stadien A und B verdrängt hätte. Dieser Wandel war aber in Bonn in den Jahren 1970-1977 nicht zu verzeichnen.

Wenn die Hormontherapie in den Stadien C und D angewandt wird, fordern viele Autoren eine zusätzliche Orchiektomie. In Bonn wurde dieser Eingriff nicht grundsätzlich durchgeführt, im Stadium C in 17 von 55 Fällen und im Stadium D in 17 von 58 Fällen. Die große psychische Belastung dieser "Kastration" ist zwar sicher nicht gering einzuschätzen, jedoch muß man

Tabelle 27: Therapieformen in Abhängigkeit von den Stadien

Autor	A	B	C	D
ALKEN 1972	radikale Prostatektomie		hormonelle Th. Orchiektomie Bestrahlung	hormonelle Th. und Orchiektomie
LENT 1974	radikale Prostatektomie Bestrahlung Radiogoldinstillation		Bestrahlung radikale Prostatektomie	hormonelle Th. und Orchiektomie
LICHTENAUER und IHLMANN 1972	radikale Prostatektomie Bestrahlung		hormonelle Th. Bestrahlung	hormonelle Th. und Orchiektomie
MARTZ 1968	radikale Prostatektomie eventuell Orchiektomie		hormonelle Th. Orchiektomie	hormonelle Th. und Orchiektomie
MELLIN 1976	radikale Prostatektomie		Bestrahlung hormonelle Th. und/oder Orchiektomie	hormonelle Th. und Orchiektomie
NAGEL 1972	radikale Prostatektomie hormonelle Th. und Orchiektomie Bestrahlung		hormonelle Th. und Orchiektomie Bestrahlung	hormonelle Th. und Orchiektomie
PFEIFFER 1975	radikale Prostatektomie Bestrahlung		keine Angabe	hormonelle Th.
RUEDI und BONVIN 1975	radikale Prostatektomie inoperabel: Östrogene		hormonelle Th.	hormonelle Th. und Orchiektomie

Tabelle 27: Therapieformen in Abhängigkeit von den Stadien

Autor	A	B	C	D
RUTISHAUSER 1974	radikale Prostatektomie inoperabel: hormonelle Th. Bestrahlung		kombinierte hormonelle Therapie eventuell Bestrahlung	
VAHLENSIEK et al. 1974	radikale Prostatektomie Bestrahlung		Bestrahlung	hormonelle Th. und Orchiektomie

bedenken,daß dies der sicherste Weg ist, die Androgene auszuschalten und damit die Dosis der zusätzlich zugeführten Hormone gering zu halten.

Insgesamt läßt sich feststellen, daß ein starres Behandlungsprinzip wie in der Tabelle aufgeführt nicht existiert und häufig auf die seit 3o Jahren bewährte Hormontherapie zurückgegriffen wird. Auch die aufgeführten Autoren kommen ja nicht zu einer einheitlichen Bewertung der Alternativen, die heute zur Verfügung stehen. Viel stärker als bisher müssen große Patientengruppen, am besten durch Kooperation mehrerer Kliniken, gebildet werden, bei denen eine Monotherapie nach einheitlichen Gesichtspunkten beurteilt werden kann. Der Erkenntnis, daß die Tumorhistologie einen entscheidenden Einfluß auf die Prognose besitzt, sollte dabei Rechnung getragen werden.

E. Literaturverzeichnis

ALFTAN O. und KETTUNEN K.
The effect of Roentgen ray treatment of gynecomastia in patients with prostatic cancer treated with estrogenic hormones a preliminary communication
Journal of Urology 94: 6o4, 1965

ALKEN L.E., DHOM G., STRAUBE W., BRAUN J.S., KOPPER B., REHKER H.
Therapie des Prostatakarzinoms und Verlaufskontrole
Urologe A 14 112-116, 1975

ALYEA E.P., DESS J.E., GLENN J.F.
An aggressive approach to prostatic cancer
Journal of Urology 118: 211-215, 1977

ANDERES A.
Cytostatic treatment of prostatic carcinoma. Evaluation study of estramustine phosphate
Praxis 6o: 1277-1279, 1971

ANDERES A.
Die pharmakologischen Grundlagen der medikamentösen Therapie des Prostatakarzinoms
Praxis 61: 158o-1587, 1972

BAGHSHAW M.A., RAY G.R., SALZMANN J.R. MEARES E.M.
Extended-Field radiation therapy for carcinoma of the prostate: a progress report
Cancer Chemotherapy Reports 59:165-73, 1975

BAGSHAW M.A., RAY G.R., PISTENMA D.A., CASTELLINO R.A., MEARES E.M.
External beam radiation therapy of primary carcinoma of the prostate
Cancer 36: 723-8, 1975

BARRINGER B.S.
Radium in the treatment of carcinoma of the bladder and prostate
Journal of the American Medical Association 68: 1227-3o, 1917

BELT E. and SCHRÖDER F.H.
Total perineal prostatectomy for carcinoma of the prostate
Journal of Urology 1o7: 91-6, 1972

BELT E. and SCHRÖDER F.H.
Carcinoma of the prostate : a study of 213 patients with stage C tumors treated by total perineal prostatectomy
Journal of Urology 114: 257-6o, 1975

BENNET A.H., DOWD J.B., HARRISON J.H.
Estrogen and survival data in carcinoma of the prostate
Surgery, Gynecology & Obstetrics 130: 5o5-5o8, 197o

BLACKARD C.E. BYAR D.P., JORDAN W.P.
Orchietctomy for advanced prostatic carcinoma. A reevaluation
Urology 1: 553-56o, 1973

BOXER R.J., KAUFMANN J.J., GOODWIN W.E.
Radical prostatectomy for carcinoma of the prostate: 1951-76 a review of 329 patients
Journal of Urology 117: 2o8-13, 1977

BYAR D.P.
Treatment of prostatic cancer: studies by the Veterans Administration. Cooperative Urological Research Group
Bulletin of the New York Academy of Medicine 48: 751-766, 1972

CARLTON L.E., DAWOND F., HUDGINS P.N.T., SCOTT R.
Irradiation treatment of carcinoma of the prostate: a prelininary report based on 8 years of experience
Journal of Urology 1o8: 9o5-7, 1972

CARLTON C.E., HUDGINS P.T., GUERRIERO W.G., SCOTT R.
Radiotherapy in the management of stage C carcinoma of the prostate
Journal of Urology 116: 2o6-1o, 1976

CORREA R.J., GIBBENS R.P., CUMMINGS K.B., MASON G.T.
Total prostatectomy for stage B carcinoma of the prostate
Journal of Urology 117: 328-9, 1977

CULP O.S. and MEYER J.J.
Radical prostatectomy in the treatment of prostatic cancer
Cancer 32: 1118-8, 1973

DAVIS H.D., SCHARDIONO P.L., CARLTON F.C.
Radical perineal prostatectomy: a 2o year overview
Journal of Urology 1o8: 6o4-8. 1972

DE VERE WHITE R., PAULSO D.F., GLENN J.F.
The clinical spectrum of prostatic cancer
Journal of Urology 117: 323-327, 1977

EDSMYR F., ESPOSTI, P., and WALDSTROM L.
Combined oestrogen and supervoltage radiotherapy in poorly differentiated carcinoma of the prostate, a preliminary report.
J. Urol. Nephrol. 4: 179, 197o

EISEN M., NAPPH E., VOCK R.
Inhibition of platelet aggregation caused by estrogen treatment in patients with carcinoma of the prostate
Journal of Urology 114: 93, 1975

EMMET J.L., GREENE L.F., PAPANTONIOU A.
Endocrine therapy in carcinoma of the prostate gland, 1o-year.survival studies.
Journal of Urology 83: 471, 196o

FERGUSSON J.D. und HENDRY W.F.
Pituitary irradiation in advanced carcinoma of the prostate: analysis of 1oo cases
British Journal of Urology 43: 514-519, 1971

FIEDLER U., BROSIG W., ROST A.
Ergebnisse der radikalen Prostatektomie
Urologe A 16: 56-6o, 1977

FLOCKS R.H.
Radiation therapy for prostatic cancer
Journal of Urology 1o1: 68o-82, 1969

FOSSA S.D. und MILLER A.
Treatment of advanced carcinoma of the prostate with estramustine phosphate
Journal of Urology 115: 4o6-4o8, 1976

FOSSA S.D., HAVELAND H., MILLER A., URIANSTAD M.K., AAKVAAG A.
External high-voltage radiotherapy of carcinoma of the prostate and the regional lymph nodes.
Strahlentherapie 152: 338-44, 1976

HAMPERL, H.
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie
Springer-Verlag, New York 1974

HANSCHKE H.J., KÖNIG K., CASPAR W.
Spätergebnisse der Behandlung des Prostatakarzinoms
Deutsche Medizinische Wochenschrift 93: 2271 ff, 1968

HARISIADIS L., VEENEMA R.J., SENYSZYN J.J., PUCHNER P.J., TRETTER P., ROMAS N.A., CHANG CHU H., LATTIMER J.K., TANNENBAUM M.
Carcinoma of the prostate
Cancer 41: 2131-2142, 1978

HAWTREY L.E., WELCH M.J., SCHMIDT J.D., CULP D.A. FLOCKS R.H.
Paraplegia and paraparese due to prostatic cancer. Use of intravenous diethylstilbestroldiphosphate.
Urology 4: 431-434, 1974

HAZRA T.A.
Radiotherapy in the treatment of locally infiltring carcinoma of the prostate
Journal of Urology 1o8: 46o-1, 1972

HEAP G.
Proceedings: treatment of carcinoma of the prostate by continuous infusion of stilbestrol diphosphate
British Journal of Urology 48: 152-153, 1976

HOHBACH M. und DHOM G.
Aktuelle Probleme des Prostatakarzinoms
Münchner Medizinische Wochenschrift 114: 45-54, 1972

HUDSON H.C. and HOWLAND R.L.
Radical retropubic prostatectomy for cancer of the prostate
Journal of Urology 1o3: 944-47, 1972

HUGGINS C.H. und HODGES C.V.
The effect of castration, of estrogen and of androgen injections on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate.
Cancer Research 1 : 293-297, 1941

HUGGINS C. und SCOTT, W.W.
Bilateral adrenalectomy in prostatic cancer
Annals of Surgery 122: 1o31, 1945

JEWETT H.J.
The results of radical perineal prostatectomy
Journal of the American Medical Association 21o: 324, 1969

JÖNSSON G. und HÖGBERG B.
Treatment of advanced prostatic carcinoma with estracyt
Scandinavian Journal of Urology and Mephrology 5: 1o3-1o7, 1971

JOHNSON D.E. und HAYNIE T.P.
Phosphorus 32 for intractable pain in carcinoma of prostate
Texas Med. 67: 57-59, 1971

KLING G., RINGLEB D. und RÖDEL K.
Radiologische Klinik und Telekobaltbestrahlung des Prostatakarzinoms
Strahlentherapie 141: 531, 1971

KLOSTERHALFEN H.
Das Prostatakarzinom
Medizinische Klinik 72: 376-389, 1977

KONITTURI E.J., SONTANIEMI E.A., LARMI T.K.
Body fluid and electrolyte balance during estrogen therapy of prostatic cancer
Journal of Urology 111: 652-654, 1974

LARSON L.G. und SUNDBORN C.M.
Roentgen irradiation of the male breast
Acta radiol. 53: 253, 1962

LEISTENSCHNEIDER W. und NAGEL R.
Chemotherapie des Prostatakarzinoms unter besonderer Berücksichtigung von Estracyt
Medizinische Monatsschrift 31: 236-239, 1977

LENT V.
Die Behandlung des Prostata-Carcinoms
Deutsche medizinischen Wochenschrift 99: 1535-1537, 1974

LICHTENAUER P. und IHLMANN E.
Zur Behandlung des Prostatakarzinoms
Deutsches Medizinisches Journal 23: 248-249, 1972

LINDBERG B.
Treatment of rapidly progressing prostatic carcinoma with estracyt
Journal of Urology 1o8: 3o3-3o6, 1972

LONGLEY J.R., PEARLMAN C.K., VERMUND H.
Carcinoma of the prostate. Evaluation of biopsies pre and post radiation therapy
Urology 2: 633-6, 1973

MCGOWAN D.G.
Radiation therapy in the management of localized carcinoma of the prostate: a preliminary report
Cancer 39: 98-1o3, 1977

MÄNTYIÄ M.
Radiotherapy of carcinoma of the prostate
Strahlentherapie 154: 542-545, 1978

MAYER E.J.
Orale Estracyt-Behandlung beim Prostatakarzinom
Therapeutische Umschau 32: 114-119, 1975

MITTELMANN A., SHUKLA S.K., MURPHY G.P.
Extended therapy of stage D carcinoma of the prostate with oral estramustine phosphate
Journal of Urology 115: 4o9-412, 1976

MOLLENKAMP J.S., COOPER J.F., KAGAN A.R.
Clinical experience with supervoltage radiotherapy in carcinoma of the prostate: a preliminary report
Journal of Urology 113: 374-7, 1975

MÜNTZING J., SHUKLA S.K., CHU T.M., MITTELMANN A., MURPHY G.P.
Pharacoclinical study of oral estramustine phosphate (estracyt) in advanced carcinoma of the prostate
Invest Urol. 12: 65, 1974

MURPHY G.P., BOCTOR Z.N., GAILANI S., BELMUSTO L.
Hypophysectomy and adrenalectomy for disseminated prostatic cancer
Journal of Urology 1o5: 81-95, 1971

NAGEL R.
Gedanken zur Diagnostik Behandlung des Prostata-Carcinoms
Urologe B 12: 122-126, 1972

NAGEL R. und KÖLLN C.P.
Treatment of advanced carcinoma of the prostate with Estracyt
in: Progress in Clinical and Biological Research. Volume 6: 267-84, 1976

NESBIT R.M. und BAUM W.C.
Endocrine control of prostatic carcinoma, clinical and statistical curvey of 1.818 cases
Journal of the American Medical Association 143: 1317-132o, 195o

NEUMANN F., SCHENCK B., SENGE Th., RICHTER K.O.
Antiandrogens and prostatic tumours (Experimental Base and Clinical Use)
in: Progress in Clinical and Biological Research 6: 169-188, 1976

NICHOLS R.T., BARRY J.M. HODGES C.V.
The morbidity of radical prostatectomy for multifocal stage I prostatic adenocarcinoma
Journal of Urology 117: 83-4, 1977

NILSSON T. und JONSSON G.
Primary treatment of prostatic carcinoma with estramustine phosphate: preliminary report
Journal of Urology 115: 168-169, 1976

PASTEAU O.
The radium treatment of cancer of the prostate
Arch. Roentgen Ray 18: 396-41o, 1914

PEREZ C.A., ACKERMANN L.V., SILBER J., ROYCE R.K.
Radiation therapy in the treatment of localised carcinoma of the prostate. Preliminary report using 22-MeV photons
Cancer 34: 1o59-68, 1974

PEREZ C.A., BAUER W., GARZA R., ROYCE R.K.
Radiation therapy in the definitive treatment of localized carcinoma of the prostate
Cancer 4o: 1425-33, 1977

PHILLIPS N.B. und LATTIMER J.K.
Complications and regressions of primary tumor size with radiotherapy in prostatic cancer
Journal of Urology 1o8: 921-923, 1972

PINK B.D. und ALEXANDER ST.
Parathormone potentiated radiophosphorus therapy in prostatic carcinoma
Urology 1: 2o1-4, 1973

PRAETORIUS M., FAUL P., LIIVEN H. v., BUTTLER R.
Zur Strahlenbehandlung niederdifferenzierter Prostatakarzinome
Münchener Medizinische Wochenschrift 116: 27-3o, 1974

POOL T.L. und THOMPSON G.J.
Conservative treatment of carcinoma of the prostate
Journal of the American Medical Association 16o: 833-837, 1956

RESNICK M.I., KAPUTSKA E., HOLLAND J.M., GRAYHACK J.T.
Radiation therapy for carcinoma of the prostate 5 year followup
Journal of Urology 117: 214-5, 1977

RHAMY R.K., WILSON ST.K., CALDWELL W.L.
Biopsy proved tumor following definitive irradiation for respectable carcinoma of the prostate
Journal of Urology 1o7: 627-3o, 1972

ROST A.
Neue Aspekte in der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms
Therapiewoche 28: 5212-523o, 1978

RÜEDI P. und BONVIN B.
Zur Therapie des Prostatakarzinoms
Therapeutische Umschau 32: 97-1o1, 1975

RUTISHAUSER G.
Probleme der Behandlung des Prostata-Karzinoms
Praxis 63: 12o-123, 1974

SCHALKHÄUSER K.
Die Behandlung des Prostatakarzinoms mit Hormonpreßlingen
Medizinische Welt 24: 1719-1721, 1973

SCHNORR D., MEBEL M., DÖRNER G., STAHL F., ROHDE W.
Endocrine effects of oestrogen treatment in patients with prostatic cancer
European Urology I: 85-88, 1976

SCOTT W.W., GIBBONS R.P., JOHNSON D.E., PROUT G.R., SCHMIDT J.D., SAROFF J., MURPHY G.P.
The continued evaluation of the effects of chemotherapy in patients with advanced carcinoma of the prostate
Journal of Urology 116: 211-213, 1976

SCOTT W.W. und SCHIRMER K.H.A.
A new oral progestational steroid effective in treating prostatic cancer
Trans. Amer. Ass. Genito-Urin Surg. 58: 54, 1966

SEWELL R.A., BRAREN V., WILSON S.K., RHAMY R.K.
Extended biopsy followup after full course radiation for resectable prostatic carcinoma
Journal of Urology 113: 371-3, 1975

SINCLAIR G.R., LUPU A.N., DE KERNION J.B.
Management of adenocarcinoma of prostate with dietylstilbestrol diphosphate and cyclophosphamide
Urology 5: 565-568, 1975

SMITH R.B., WALSH P.C., GOODWIN W.E.
Cyproteronecacetate in the treatment of advanced carcinoma of the prostate
Journal of Urology 11o: 1o6-8, 1973

SÖKELAND J.
Das Prostatakarzinom
Deutsches Ärzteblatt 16: 939-95o, 1978

STRAUBE W. und BRAUN J.S.
Zur Orchiektomie und Östrogentherapie des Prostatakarzinoms
Urologe A 13: 198-2o1, 1974

SZENDRÖI Z., KOENYVES I., SZENDI L., ECKHARDT S., HARTEY F.
Estracyt in hormone-resistant prostatic carcinoma
International Urology and Nephrology 6: 1o1-11o, 1974

TAYLOR W.J.
Radiation oncology:cancer of the prostate
Cancer 39: 856-61, 1977

TOMLINSON R.L., CURRIE D.P., BOYCE W.H.
Radical prostatectomy:palliation for stage C carcinoma of the prostate
Journal of Urology 117: 85-7, 1977

TONG E.C.K.
Parathormone and P_{32}therapy in prostatic cancer with bone metastases
Radiology 98: 343-31, 1971

TSCHISCHAK D.
Klinik, Therapie und Prognose des Prostatakarzinoms
Dissertation Bonn 1973

TSUYA A.
Radiotherapy combined with hormone therapy for prostatic cancer
Strahlentherapie 148: 24-34, 1974

UICC - Union Internal Contre le Cancer
TNM-Classification of malignant tumor
Second Edition, Geneve 1974

VAHLENSIECK W., TÜMMERS H., TSCHISCHAK D.
Prostatakarzinom
Fortschritte der Medizin 92: 1190-1194, 1974

VAN DER WERF-MESSING B.
Prostatic cancer treated at the Rotterdam Radiotherapy Institute
Strahlentherapie 154: 537-541, 1978

VARKARAKIS M.J.
Radiotherapy in advanced prostatic carcinoma
Journal surg.Oncol. 4: 52o-7, 1972

VETERANS ADMINISTRATION COOPERATIVE UROLOGICAL RESEARCH GROUP:
Treatment and survival of patients with cancer of the prostate.
Surgery, Gynecology & Obstetrics 124: 1o11-1o17, 1967

WEIDNER W., PHST R., ROTHAUGE C.F.
Diagnostik und Therapie des Prostata-Karzinoms
Diagnostik 11: 236-238, 1978

WEIN A.J. und MURPHY J.J.
Experience in the treatment of prostatic carcinoma with cyproterone acetate
Journal of Urology 1o9: 68-7o, 1973

WELVAART K., MERRIN C.E., MITTELMANN A., MURPHY G.P.
Stage D prostatic carcinoma. Survival rate in relapsed patients following new forms of palliation
Urology 4: 283-286, 1974

WILLIAMS J., MARSHALL V.F., GRAY G.J.
Radical perineal prostatectomy with bilateral orchiectomy for carcinoma of the prostate
Journal of Urology 113: 38o, 1975

WILSON J.F.
Radiation therapy of cancer of the prostate
Wisconsin Medical Journal 74: 98-1oo, 1975

WOLF H., MADSON P.O., VERMUND H.
Prevention of estrogen-induced gynecomastia by external irradiation
Journal of Urology 1o2: 6o7, 1969

YOUNG J.A. and WAITE BOHNE A.
Carcinoma of the prostate: treatment and survival with radical prostatectomy
Journal of Urology 1o7: 1o34-4o, 1972

ZINGG E. und HEINZEL F.
Verhütung der Gynäkomastie beim hormonbehandelten Prostatakarzinompatienten durch Röntgenbestrahlung der Mamillen
Urologe 7: 96, 1968

Mein besonderer Dank gebührt Herrn Prof. Dr. med. P. Brühl für die freundliche Überlassung des Themas und die vielfältige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 2.8.1953 wurde ich in Astfeld als erstes Kind des Reitlehrers Ernst Worbs und der Hausfrau Annemarie Worbs geboren.

Von 1960 bis 1964 besuchte ich die Volksschule Astfeld, danach die Christian-von-Dohm-Schule in Goslar, wo ich im Mai 1972 das Abitur ablegte.

Im Oktober 1972 immatrikulierte ich mich im Fach Zahnmedizin an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn. Ebenfalls in Bonn konnte ich das Studium im Januar 1978 mit dem Staatsexamen abschließen.

Zur Zeit arbeite ich als Assistenzzahnärztin in einer Zahnarztpraxis.